ANSM - Mis à jour le : 06/08/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RISEDRONATE BIOGARAN 35 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Risédronate monosodique hémipentahydraté ..... 40,17 mg

Equivalent à risédronate sodique ..... 35 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, blanc, rond, biconvexe avec « 35 » gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche (voir rubrique 5.1).

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 35 mg, une fois par semaine, par voie orale. Le comprimé doit être pris le même jour de la semaine, chaque semaine.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes.

Ceci a été démontré également chez les patientes ménopausées très âgées de 75 ans et plus.

Insuffisance rénale :

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 mL/min) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation du risédronate monosodique n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été démontrées (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

L'alimentation interfère avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre RISEDRONATE BIOGARAN :

- Avant le petit déjeuner: au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autres que de l'eau plate) de la journée.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une prise de RISEDRONATE BIOGARAN, ils doivent la prendre le jour où ils s'en aperçoivent. Ensuite, ils doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. Ils ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour.

Le comprimé doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Le comprimé de RISEDRONATE BIOGARAN doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (? 120 mL), pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac.

Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (voir rubrique 4.4).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager, si l'apport alimentaire est insuffisant.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels du risédronate, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypocalcémie (voir rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 mL/min).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les aliments, boissons (autres que de l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps que RISEDRONATE

BIOGARAN (voir rubrique 4.5). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (voir rubrique 4.2).

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une densité minérale osseuse (DMO) basse et/ou d'une fracture prévalente.

Un âge élevé ou des facteurs de risque clinique de fracture seuls ne sont pas des raisons suffisantes pour initier un traitement de l'ostéoporose par un bisphosphonate.

Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates (dont le risédronate), chez les patients très âgés (> 80 ans), sont limitées (voir rubrique 5.1).

Les bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastro-duodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :

- chez les patients qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex.: sténose ou achalasie);

- chez les patients qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé;

- si le risédronate est prescrit à des patients avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs (y compris l'œsophage de Barrett connu).

Le prescripteur doit insister auprès des patients sur l'importance de bien prendre connaissance des instructions posologiques et doit être vigilant quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. L'information de consulter s'ils présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patients.

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par RISEDRONATE BIOGARAN. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités dès l'initiation du traitement par RISEDRONATE BIOGARAN.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse.

La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates *per os.*

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple: cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

L’ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les biphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d’ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l’utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu’une infection ou un traumatisme. La possibilité d’ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des biphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l’oreille.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n’importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu’au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l’aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L’arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l’évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l’aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant, aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été retrouvée pendant les essais cliniques.

La prise simultanée de médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption du risédronate monosodique (voir rubrique 4.4).

Le risédronate monosodique n'est pas systémiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.

Respectivement 33 % et 45 % des patientes ayant participé aux études de Phase III dans l'ostéoporose avec le risédronate monosodique en prise quotidienne, ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS.

Dans les études de phase III du risédronate monosodique en prise hebdomadaire chez les femmes ménopausées, respectivement 57 % et 40 % des patientes ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS. Parmi les utilisatrices régulières d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (? 3 jours par semaine), l'incidence des événements indésirables gastro-intestinaux hauts a été identique chez les patientes traitées par le risédronate monosodique et les sujets contrôle.

Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement œstrogénique substitutif (pour les femmes uniquement).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du risédronate monosodique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré qu'une petite quantité de risédronate monosodique passait dans le lait.

Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RISEDRONATE BIOGARAN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.

Dans ces essais cliniques, la sévérité de la majorité des effets indésirables observés a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.

Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées jusqu'à 36 mois par du risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 5020) ou placebo (n = 5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables *versus* placebo notée entre parenthèses) : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1000), très rare (1/10 000).

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées (1,8 % vs 1,4 %).

Affections oculaires

Peu fréquent : iritis*.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation (5,0 % vs 4,8 %), dyspepsie (4,5 % vs 4,1 %), nausées (4,3 % vs 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % vs 3,3 %), diarrhée (3,0 % vs 2,7 %).

Peu fréquent : gastrite (0,9 % vs 0,7 %), œsophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère œsophagien (0,2 % vs 0,2 %).

Rare : glossite (0,1 % vs 0,1 %), sténose œsophagienne (0,1 % vs 0,0 %).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : douleurs musculo-squelettiques (2,1 % vs 1,9 %).

Investigations

Rare : anomalie des tests hépatiques*.

*Incidence non significative dans les études de phase III sur l'ostéoporose; fréquence basée sur les événements indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée d'un an comparant le risédronate monosodique 5 mg en prise quotidienne (n = 480) et le risédronate monosodique 35 mg en prise hebdomadaire (n = 485) chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, les profils globaux de tolérance et de sécurité d'emploi ont été similaires. Les effets indésirables additionnels suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés au produit par les investigateurs, ont été rapportés (incidence supérieure dans le groupe risédronate monosodique 35 mg par rapport au groupe risédronate monosodique 5 mg) : troubles gastro-intestinaux (1,6 % vs. 1,0 %) et douleurs (1,2 % vs. 0,8 %).

Dans une étude clinique d'une durée de 2 ans, chez des hommes ostéoporotiques, la tolérance et la sécurité d'emploi globales ont été similaires entre les groupes traitement et placebo. Les effets indésirables correspondent à ceux précédemment décrits chez les femmes ménopausées.

Examens biologiques

Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate a été observée chez certains patients.

De plus, les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés depuis la commercialisation (fréquence indéterminée) :

Affections oculaires :

Iritis, uvéite, inflammation de l’orbite.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Ostéonécrose de la mâchoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-œdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de vascularite leucocytoclasique.

Alopécie.

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique.

Affections hépatobiliaires

Graves troubles hépatiques. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient traités avec d'autres produits connus pour causer des troubles hépatiques.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Rare : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet indésirable de la classe des bisphosphonates).

Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des biphosphonates).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Aucune information spécifique sur le traitement du surdosage au risédronate monosodique n'est disponible.

A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certains patients, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.

Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des anti-acides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le risédronate monosodique non absorbé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BISPHOSPHONATES, code ATC : M05BA07.

Mécanisme d’action

Le risédronate monosodique est un pyridinil bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste.

Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité anti-ostéoclastique, anti-résorptive, augmentant la masse osseuse et la force biomécanique du squelette de façon dose-dépendante. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée par mesure des marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques. Dans les études chez des femmes ménopausées, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées en 1 mois de traitement et ont atteint un pic maximal en 3 à 6 mois. Les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été similaires avec risédronate monosodique 35 mg et risédronate monosodique 5 mg/jour à 12 mois.

Dans une étude chez des hommes ostéoporotiques, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées au plus tôt après 3 mois de traitement, et se sont maintenues jusqu'au 24e mois.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

Les facteurs de risque fréquemment associés au développement de l'ostéoporose postménopausique sont essentiellement: masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, ménopause précoce, antécédent de tabagisme, antécédent familial d'ostéoporose. La fracture est la conséquence clinique de l'ostéoporose. Le risque de fracture s'accroît avec le nombre de facteurs de risque.

Basée sur les résultats de la variation moyenne de la DMO au niveau lombaire, l'équivalence du risédronate monosodique 35 mg (n = 485) et du risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 480) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.

Le développement clinique du risédronate monosodique administré quotidiennement a étudié l'effet du risédronate monosodique sur le risque de fractures de hanche et de fractures vertébrales et a inclus des femmes récemment ménopausées ou ménopausées depuis longtemps, avec ou sans fracture. Des doses journalières de 2,5 mg et 5 mg ont été étudiées et tous les groupes, y compris les groupes placebo, ont reçu du calcium et de la vitamine D (lorsque les taux, à l'inclusion, étaient bas).

Les risques absolu et relatif de nouvelles fractures vertébrales et de hanche ont été estimés par une analyse de type « date de survenue du premier événement ».

- Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3661) ont inclus des femmes ménopausées de moins de 85 ans présentant des fractures vertébrales à l'inclusion. Le risédronate monosodique 5 mg, administré quotidiennement pendant 3 ans a réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. Chez les femmes ayant au moins, soit 1, soit 2 fractures vertébrales, la réduction du risque relatif était respectivement de 41 et 49 % (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique 11,3 % et 18,1 % sous placebo 16,3 % et 29,0 %, respectivement). L'efficacité du traitement a été observée tôt, dès la fin de la première année. Des effets bénéfiques ont aussi été démontrés chez les femmes présentant des fractures multiples à l'inclusion. Le risédronate monosodique, à raison de 5 mg par jour, a aussi réduit la perte de taille annuelle, comparativement à la population du groupe contrôle.

- Deux autres essais contrôlés contre placebo ont inclus des femmes ménopausées, de plus de 70 ans, avec ou sans fracture vertébrale à l'inclusion. Les femmes de 70 à 79 ans étaient incluses avec un T-score -3 DS (norme fabricant) au niveau du col fémoral soit T-score -2,5 DS (NHANES III) et avec au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche ou d'une DMO basse au col fémoral. L'efficacité du risédronate par rapport au placebo n'est statistiquement significative que lorsque les données issues des 2groupes de traitement (risédronate monosodique 2,5 et 5 mg) sont combinées. Les résultats suivants sont uniquement basés sur une analyse a posteriori de sous-groupes définis par la pratique clinique et les définitions actuelles de l'ostéoporose:

- Dans le sous-groupe de patientes avec un T-score au niveau du col fémoral ? -2,5 DS (NHANES III) et au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, le risédronate monosodique administré pendant 3 ans a réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au groupe placebo (incidence des fractures de hanche dans les groupes risédronate

monosodique 2,5 et 5 mg combinés: 3,8 %, dans le groupe placebo: 7,4 %).

- Les données suggèrent que cette protection est moindre chez les personnes très âgées (? 80 ans). Cela peut être dû, avec l'âge, à l'importance croissante des facteurs de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche.

- Dans ces essais, les données issues des critères secondaires, ont indiqué une diminution du risque de nouvelles fractures vertébrales chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, sans fracture vertébrale et chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, avec ou sans fracture vertébrale.

- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant 3 ans a augmenté la densité minérale osseuse (DMO) par rapport à la population placebo au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, du trochanter et du poignet et a maintenu la densité osseuse au niveau du radius distal.

- Après 3 ans de traitement (administration quotidienne de risédronate monosodique 5 mg), une année de suivi sans traitement a montré une réversibilité rapide de l'effet suppresseur du risédronate monosodique sur le remodelage osseux.

- Des prélèvements de biopsies osseuses réalisés chez des femmes ménopausées traitées quotidiennement avec du risédronate monosodique 5 mg pendant 2 à 3 ans ont montré une réduction modérée attendue du remodelage osseux. L'os formé pendant le traitement par risédronate monosodique était de structure lamellaire et de minéralisation osseuse normale. Ces données, associées à la réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques semblent indiquer qu'il n'y a pas d'effet délétère sur la qualité osseuse.

Des résultats endoscopiques chez des patientes ayant présenté des effets indésirables gastro-intestinaux modérés à sévères, tant chez les sujets sous risédronate monosodique que dans la population contrôle, n'ont pas mis en évidence d'ulcère gastrique, duodénal ou œsophagien lié au traitement dans aucun des groupes, bien qu'une duodénite ait été parfois observée dans le groupe de patientes sous risédronate monosodique.

Traitement de l'ostéoporose masculine

Le risédronate monosodique 35 mg une prise par semaine a démontré son efficacité chez des hommes présentant une ostéoporose (entre 36 et 84 ans) au cours d'une étude clinique en double aveugle, *versus* placebo, regroupant 284 patients sur 2 ans (risédronate monosodique 35 mg n=191). Tous les patients ont reçu une supplémentation en calcium et vitamine D.

L'augmentation de la DMO a été observée dès le 6e mois après l'initiation du traitement par risédronate monosodique. Le risédronate monosodique 35 mg une prise par semaine a permis une augmentation moyenne de la DMO au niveau de la colonne vertébrale, du col du fémur, du trochanter et de la hanche, en comparaison au placebo après 2 ans de traitement. L'efficacité antifracturaire n'a pas été démontrée dans cette étude.

L'effet sur l'os (augmentation de la DMO et diminution des marqueurs du remodelage osseux) du risédronate monosodique est identique chez les hommes et les femmes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du risédronate monosodique ont été évaluées dans le cadre d'une étude de 3 ans (étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, avec groupes parallèles et d'une durée d'un an, suivie d'un traitement ouvert pendant 2 ans) menée auprès de patients pédiatriques âgés de 4 ans à moins de 16 ans atteints d'ostéogenèse imparfaite légère à modérée. Dans cette étude, les patients pesant 10 à 30 kg ont reçu risédronate 2,5 mg par jour, alors que les patients pesant plus de 30 kg ont reçu risédronate 5 mg par jour.

A la fin de la période d'un an, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, une augmentation statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire a été constatée dans le groupe risédronate par rapport au groupe placebo ; toutefois, une élévation du nombre d'au moins 1 nouvelle fracture vertébrale morphométrique (identifiée par radiographie) a été observée dans le groupe risédronate par comparaison au placebo. Au cours de la période d'un an en double aveugle, le pourcentage de patients ayant rapporté des fractures cliniques était de 30,9 % dans le groupe risédronate contre 49,0 % dans le groupe placebo. Au cours de la période en ouvert, durant laquelle tous les patients ont reçu du risédronate (du mois 12 au mois 36), des fractures cliniques ont été signalées chez 65,3 % des patients randomisés au départ dans le groupe placebo et chez 52,9 % des patients randomisés au départ dans le groupe risédronate. De façon générale, ces résultats sont insuffisants pour soutenir l'utilisation du risédronate monosodique chez les patients pédiatriques atteints d'ostéogenèse imparfaite légère à modérée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption après une prise orale est relativement rapide (t_{max} ? 1 heure) et indépendante des doses étudiées (étude en prise unique: de 2,5 à 30 mg; études avec des prises multiples: de 2,5 à 5 mg/jour et jusqu'à 50 mg, une fois par semaine). La biodisponibilité orale moyenne du comprimé est de 0,63 % mais diminue en cas de prise alimentaire concomitante. La biodisponibilité est identique chez les hommes et les femmes.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 L/kg chez l'être humain. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24 %.

Biotransformation

Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé.

Élimination

Environ 50 % de la dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures: 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines en 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 mL/min et la clairance totale moyenne est de 122 mL/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse.

La clairance rénale ne dépend pas de la concentration; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles.

Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Utilisateurs d'acide acétylsalicylique/AINS

Parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (? 3 jours par semaine), l'incidence des événements indésirables de type gastro-intestinal supérieur est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets contrôle (voir rubrique 4.5).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépato-toxiques dose-dépendants sous risédronate monosodique, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques usuelles chez l'Homme. Une irritation des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec les autres bisphosphonates.

Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs; la signification clinique de ces observations n'est pas établie. Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées.

Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures. Les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse ne font pas craindre de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Amidon de maïs prégélatinisé, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry blanc II OY-LS-28908 (dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 4000, hypromellose).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 4 ou 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 497 345 5 9 : 1 comprimé pelliculé sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 497 346 1 0 : 4 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 497 347 8 8 : 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.